

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



4  
RECEIVED  
JUN 24 2002  
TECH CENTER 1600/2900

- [11] JP 5-508631 A
- [43] Publication Date: December 2, 1993
- [54] Title of the Invention:  
COLONIC DRUG DELIVERY SYSTEM
- [21] Japanese Patent Application No. 3-510595
- [22] Filing Date: May 2, 1991
- [31] Priority: U.S. Patent Application No. 518,714
- [32] Priority Date: May 4, 1990
- [33] Country: U.S.A.
- [35] Presentation Date of Translation: November 4, 1992
- [36] International Filing Date: PCT/US91/03014
- [37] International Publication No.: WO91/16881  
International Publication Date: November 14, 1991
- [72] Inventors: SINTOV Amnon et al.
- [71] Applicants: YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY  
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM et al.

\* \* \* \* \*

⑫ 公表特許公報(A)

平5-508631

⑬ 公表 平成5年(1993)12月2日

⑭ Int. Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 9/00  
47/36

識別記号

庁内整理番号

F 7329-4C  
B 7433-4C

審査請求 未請求  
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 12 頁)

⑮ 発明の名称 結腸用薬物送達システム

⑯ 特 願 平3-510595

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)11月4日

⑱ 出 願 平3(1991)5月2日

⑲ 国際出願 PCT/US91/03014

⑳ 国際公開番号 WO91/16881

㉑ 国際公開日 平3(1991)11月14日

優先権主張 ㉒ 1990年5月4日 ㉓ 米国(US) ㉔ 518,714

㉕ 発 明 者 シントフ、アムノン

イスラエル国93383 エルサレム、ギロ、アシユラーマ・ストリート 307/9番

㉖ 出 願 人 イツサム・リサーチ・デベロップメント  
・カンパニー・オブ・ザ・ヒーブリュー  
・ユニバーシティー・オブ・エルサレム

アメリカ合衆国10021 ニューヨーク、ニューヨーク、イ  
ースト・シックスティナイン・ストリート 11番

㉗ 代 理 人 弁理士 青 山 篠 外1名

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), BR, CA, CF(広域特許),  
CG(広域特許), CH(広域特許), CI(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域  
特許), FI, FR(広域特許), GA(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KP,  
KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML(広域特許), MR(広域特許), MW, NL(広域特許), NO, PL, RO,  
SD, SE(広域特許), SN(広域特許), SU, TD(広域特許), TG(広域特許)

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 結腸送達システムがマトリックスと組み合わせて薬物を含み、上記マトリックスが腸管含有ポリマーを含むことを特徴とする、薬物を必要とする患者に対する薬物投与のための結腸送達システム。
2. 上記マトリックスが上記患者の胃の酵素および胃のpHに対して低抗性である、請求項1記載の結腸送達システム。
3. 上記マトリックスが上記患者の小腸の酵素に対して低抗性である、請求項1記載の結腸送達システム。
4. 上記ポリマーが合成ポリマーである、請求項1記載の結腸送達システム。
5. 上記合成生物ポリマーがメタクリル系ポリマーである、請求項4記載の結腸送達システム。
6. 上記合成生物ポリマーが、さらに少糖を含むものである、請求項5記載の結腸送達システム。
7. 上記少糖が上記患者の結腸細菌により分解されるものである、請求項6記載の結腸送達システム。
8. 上記少糖が上記患者の小腸の酵素の酵素作用に対して低抗性である、請求項6記載の結腸送達システム。
9. 上記少糖が、セルビオース、ラクツロース、ラフィノース、スタキオースからなる群から選ばれるものである、請求項6記載の結腸送達システム。
10. 結腸送達システムがマトリックスと組み合わせて薬物を含み、上記マトリックスが腸管含有天然ポリマーの繊維ポリマーを含むことを特徴とする、薬物を必要とする患者に対する薬物投与のための結腸送達システム。
11. 上記天然ポリマーがムコ多糖である、請求項10記載の結腸送達システム。
12. 上記天然ポリマーが硫酸コンドロイチン硫酸である、請求項10記載の結腸送達システム。
13. 上記薬物がインドメタシンを含む、請求項1記載の結腸送達システム。
14. 上記薬物がインドメタシンを含む、請求項12記載の結腸送達システム。

15. 上記結腸天然ポリマーがペクチンの金属塩である、請求項10記載の結腸送達システム。
16. 上記金属がカルシウムである、請求項15記載の結腸送達システム。
17. 上記薬物が抗炎症剤を含むものである、請求項10記載の結腸送達システム。
18. 上記抗炎症剤がステロイド系抗炎症剤である、請求項17記載の結腸送達システム。
19. 上記抗炎症剤がステロイド系抗炎症剤である、請求項17記載の結腸送達システム。
20. 上記薬物がデキサメタゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン、フルクテカゾン、テオキノコルタールおよびヒドロコルチゾンからなる群から選ばれるものである、請求項1または請求項10記載の結腸送達システム。
21. 上記薬物がシクロスポリンである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
22. 上記薬物がテオフィリン、ニフェジピン、イソソルビド二硝酸塩およびオクスプレノロールから選ばれるものである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
23. 上記薬物が過敏性腸症候群の処置のための抗痙攣剤である、請求項1または10記載の結腸送達システム。
24. 上記薬物がシメトロビウムブロミドである、請求項23記載の結腸送達システム。
25. 上記薬物が抗痙攣剤である、請求項1または10記載の結腸送達システム。
26. 上記抗痙攣剤がメトトレキサート、タモキシフェン、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、メルカプトプリンおよびエトポシドからなる群から選ばれるものである、請求項25記載の結腸送達システム。
27. 上記薬物がインドメタシンである、請求項1または10記載の結腸送達システム。
28. 薬物を必要とする患者の結腸への薬物送達方法であって、上記患者に対する請求項1〜27のいずれか1項記載の結腸送達システムの経口投与を含む方

この出口は、1990年5月4日届出の出庫番号07/518714号の一箇  
口は出口である。

この説明は、韓国に対する越境投与薬物の返却用医薬品返却システムに関するものである。

陰口に対する口のおよび口周囲皮膚の特別な造形は、広範囲の硬口および症状の程度に直結である。口輪を陰口に向けて口的傾向させることは、大動脈口を口所的に包むする可能性をもち、口の全身作用または口部の不換もしくは唇口をゆるなう開口腔由脱とを回避させる。さらに、ストロイドのように、口口から吸取可能なことが知られ、効力を増し必要の屈曲の減少が可能な陰口の陰口への運動に対する要因が立っている【ドグビー、J. G.、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー19Q118S(1985年)、アントニン、K. H. Q.、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・クリニカル・ファーマコロジー19Q137S(1985年)、アラ、J. W.、ザ・サード・インターナショナル・コンファランス・オン・ドラッグ・アブソープション、エジンバラ(1988年)、口腔としてルビンシュタイン、A.、バイオファーマセウティクス・アンド・ドラッグ・ディスポジション11Q465-475P(1980年)Q】。

開口への口吻口化に関する現在の技術では、目的とする口吻分子の固型化をpH敏感性ポリマー膜でコーティングする。このような膜は口吻を口吻口

このような咬口の1つの欠点は、例えば切歯の原因で口内のある部位で咬合の口内移動が衰えたとき、口物は口の部位へ倒倒していないにも拘らず所定時間の経過により吐出されることである。

小口内消化に依する口内を分解する腸口フローラの能力が、結腸内食物放出の大口性として研究されている。この原因は下痢製品、主として、センシッドおよび腸道化合物の過剰に使用された。口内センナエキ스는グリコンドの形で存在し加水分解されてアンスロキノン、アンスラノールおよびオキシアンスロンになるアントラセン誘導体を含む。センシッドは、口不含口のアグリコンに依り、そのままで投与した方が下痢として有効であるが、おそらくこれは小口内での化学分解に対して口内成分が促進作用をするからだと見られる【フェバーン、J. W.、ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー 12683口(1949年)】。ハードカスルおよびウィルソンは、口またはエシェリキア・コリと予じめインキュベートした化合物を投与する場合を促ると、センシッドを同時に口投与した場合下痢作用が控められないと報告した。これは、口口が近因アントラキノンを放出し、これが口(dysenteric) そうに対する局所作用により結腸のぜん動を促進することによると考えられる【ハードカスル、J. D.、ギャット1110138口(1970年)、カミングス、J. H.、ギャット150758口(1974年)】。

□□はまた、フェノールの2□が既にエステル化されているフェノール性下剤スリサチンに作用する。小□結晶にアールスルファターゼ活性がないためこの□□は結晶へ通過し、そこで□□が活性とドロキシおよびジドロキシ□□体に変化する。このことはジフェニルメタン□□体のアセチートエステルであるビ

2.9. 内臓コンドロイチン四口の製造方法であって、上記方法が、

(1) 1,4-ブタンジアミン、1,6-ヘキサレンジアミン、1,7-ヘプタンジアミンおよび1,12-ドデカンジアミンからなる群から選ばれたジアミン化合物；

(H)上記コンドロイチン硫酸の開口区域に相当な接解:

(4) 上記の各係数に相当な確率を食み、ついて、

(2) 上尻臼のコンドロイチン硫酸を水中超析により分離し、ついで硫酸塩化することを含む方法。

80. 上記の塩がジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドである、  
請求項29記載の方法。

31. 上記は既がジシクロヘキシルカルボジイミドである、収率 29 配収の  
方法。

3.2. 作降ベクテンの製造方法であって、上記方法が、

(e) ペクチンの水溶液と糖の口糊化溶液と混合し：

(b)(a)の混合溶液のpHを水酸化ナトリウムにより8-8.5に調整して、ゲルを形成させ：

(c) 上記のベクチンをベクチンの全口数として折出させ：

(d)(c)の析出物を収め：ついで、

(e) 求めた所出税をあるいにかけて増徴化する：

ことを含む方法。

33. 上記化合物がカルシウム、ストロンチウムおよびマグネシウムからなる群から選ばれるものである、請求項32記載の方法。

へ造り込むのに用い得るエンテリックコーティング剤と類似する。エンテリックコーティングはシェラックおよびセルロースアセテートフタレートのような生体分解性ポリマーを含む〔レビンビ、ガストロエンテロロジー 92 頁 1037-1044 頁 (1987 年)〕。

しかし、エンテリックコーティング剤と口なり、結晶透過剤は低pHおよび弱酸性pH（7附近）の両方で長時間耐えるように設計される。この間、それらは口と小腸を過ぎて大腸に達し、そこで複合が分解し薬物放出が始まる。このようにして、5-アミノサリチル酸（5-ASA）および複合のステロイドのような薬剤が経口へ送達された。

この目的に用いられるポリマーは、一般にアクリルロイニドまたはセルロースアセテートフタレートやエチルセルロースのようなセルロースロイニドであった〔ラスマッセン、S. N. O.、ガストロエンテロロジー83:1062頁(1982年)、レビン、D. S. O.、ガストロエンテロロジー92:1037頁(1987年)、マルティニ、H. O.、ガット28:1084-1089頁(1987年)〕。しかし、この技法におけるロイニド製剤は、投与が分解を始める位置と吸収の不同点である。ロイニドの吸収とロイニドの臨床症状によって大小のロイニド異なる消化管の吸収と、投与の位置、投与の量は、投与の位置と吸収と大きくは相違する。

短口歯動、横口ガスおよびその施の発露生動物。並びに内腔の存在は、しばしば結晶の開口を6に下げる【スチーブンズ、C. E.、アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション31Q5161(1978年)、マックナイル、N. I. Q.、ガット28Q707頁(1987年)】。このpH変化は、原因としての腸結晶pHに対する恒定性という関口を生ずる。米田等特許第4627850号(ディッター-Q)は、内外腔がそれぞれ異なるポリマー材料から形成され、内腔が食物含有空間を作り、外腔の外腔と内腔の内腔を結晶通路をもつ、並列開口物通過用反膜カプセルを採用している。米国特許第4904474号(チュウズ-Q)は、小腔内腔物通過手段および結晶内腔物通過手段を含む結晶物通過装置を記載している。この装置は、コンパートメン

サコリルと口なっており、これは小口内エステルゼにより容易に分解して活性代謝物を産じ、それが腸粘膜からの水と口腔内の分泌を刺激して下痢を促す(カミングス、J. H.、ガット15巻758頁(1974年)、モレット、M.、ウ、アルツナイミッテル・フォルシュンク/ドラッグ・リサーチ29巻1561頁(1979年)、グリクソン、G. W.、ウ、ファーマコロジー・オブ・インテスティナル・パーミエーションII、クサケー、T. Z.、ウ、スプリングー・フェルラーク、ハイデルベルク、419頁(1984年))。

最近、シンペンクスと共同研究では、モルフィン依存性ラットにおいて、腸口閉塞病であるナロキソンおよびナルメフェンの下痢口閉塞力をそのグルクロニドコンジュゲートと比較した。(これらの腸閉では腸が腸口閉塞剤に感受性であり、腸物は腸口の閉塞を目的とする腸口閉塞剤の全分位のバイオアッセイに用いられる。)2口の腸口の閉塞後、下痢、行動は速くおよび腸収縮反応を15分以内に示したが、腸口閉塞剤のグルクロニドコンジュゲートでは下痢は1-3日間遅延し、これは低位腸口への遅延時間を反映する。ナロキソンおよびナルメフェンのグルクロニドを口閉塞口へ投与すると5-8分で下痢を促す。ナロキソンおよびナルメフェンのグルクロニドコンジュゲートに対する腸口学的反応がラット口閉塞の口閉塞グルクロニダーゼにより開始されることが示された。グルクロニドは投与後で不活性なため、この腸口グルクロニドの加水分解は腸口内口閉塞に特異的であることがわかった[シンペンクス、J. W.、ウ、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピー244巻195頁(1988年)]。

炎症性腸疾患に使用されている腸物はスルファサラジンである。スルファサラジンは、抗口閉塞スルファピリジンと抗炎症剤5-ASAをアゾ結合で連結して作られた。

1941年にこの口閉塞が初めて口入されたとき、スルファピリジンがスルファサラジンの主要な腸口閉塞成分と見られた。後に、5-ASAが腸口閉塞作用を担い、スルファピリジンは腸物の主要な腸口閉塞成分と見られるようになった[カーン、

A. K.、ウ、ランセット29巻892頁(1977年)]。口閉塞に、スルファサラジンは活性な5-ASAを腸口へ送るプロドラッグであり、そこで口閉塞によるアゾ結合の腸口閉塞目的とする腸口閉塞をもつ分子が放出される[クロップ、U.、クリニカル・ファーマコロジー・アンド・セラピー10巻285頁(1985年)]。

スルファサラジンの作用機序の口閉塞に、スルファサラジンの腸口2世代であるアゾジサリチレートおよびサリチルアゾ安息香酸が関与した。アゾジサリチレートは、アミノ基がアゾ結合により結合した2口の5-ASA分子から口閉塞されている。口閉塞により口閉塞されると、アゾジサリチレートは2口の5-ASAを放出し、スルファピリジンの口閉塞しない腸口閉塞を回避する[ウイロビー、C. P.、ウ、ガット23巻1081頁(1982年)、バータルスキー、A.、ランセット10巻960頁(1982年)]。

スルファサラジン、アゾジサリチレートおよびサリチルアゾ安息香酸を合せて、5-ASAは、腸口閉塞の放出が口の腸口ではなく口の腸口に存在する腸口閉塞によって媒介される点で、古典的なプロドラッグ腸口閉塞の型とやや異なる方法である。腸口の炎症性口閉塞に腸口閉塞のプロドラッグその他の分子を活性腸口閉塞剤に口閉塞することの腸口、腸口に対する口閉塞の腸口閉塞の腸口における腸口閉塞を回避させた。

腸口へ5-ASAを送る腸口閉塞が、ブラウン、バーテンソンと共同研究により口閉塞されたが、それはスルファピリジン腸口閉塞の作用を回避するためにスルファサラジンを腸口閉塞分子ポリマー口閉塞へアゾ結合させた。腸口閉塞は、腸口閉塞ラット口閉塞の存在で5-ASAを放出することを示した。

ポリマープロドラッグ後で5-ASA口閉塞の腸口閉塞の分析は、口閉塞したラットの低位口、低位および高位に対する5-ASAと代謝口閉塞の腸口閉塞を指示した。また口閉塞の分析は、低位の腸口閉塞の研究から、ポリマーがモルセットにおけるカラゲニン腸口閉塞の腸口閉塞の腸口閉塞を減少させることを示した。この腸口閉塞の腸口閉塞は、5-ASAの腸口閉塞と見られるものと口閉塞でスルファサラジンより口閉塞されていることがわかった[ブラウン、J. P.、ウ、ジャ

ーナル・オブ・メディスナル・ケミストリー28巻1300頁(1983年)]。

フレンドおよびチヤンは炎症性腸疾患の腸口に広く使用されている腸口のステロイド口閉塞(ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾンおよびフルオロコルチゾン)をグリコシル化した。グリコシル化は、腸口閉塞の腸口となる口閉塞がわかっていてガラクトース、グルコースおよびセロビオースを用いて行われた[カミングス、J. H.、ウ、アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション45巻1243頁(1987年)]。グリコシルプロドラッグはラット腸口閉塞の腸口の腸口の内容物ホモジネートとインキュベーションした。口、低位腸口および高位腸口で、すべてのプロドラッグの加水分解は比較的口閉塞がわかった。しかし、加水分解は腸口閉塞の腸口閉塞よりも口閉塞がわかった。

口閉塞は、腸口へのグリコシルプロドラッグの腸口閉塞は、腸口閉塞の腸口の腸口の内容物の加水分解の腸口、これらの腸口への移行の腸口、およびプロドラッグのオクタノール/水分係数によって口閉塞と腸口閉塞した。こうして、口閉塞された腸口閉塞の腸口閉塞の上腸口閉塞の腸口閉塞、および比較的口閉塞の腸口閉塞の腸口閉塞、大口腸口閉塞に対するグリコシルプロドラッグの腸口閉塞を示した[フレンド、D. R.、ウ、ジャーナル・オブ・メディスナル・ケミストリー28巻51頁(1985年)]。

腸口閉塞による腸口閉塞を受けるアゾプロマチック化合物の腸口閉塞は、最近になってサフランおよび共同研究により腸口閉塞された[サフラン、M.、ウ、サイエンス233巻1081頁(1986年)、サフラン、M.、ウ、ジャーナル・オブ・ファーマシユワチカル・サイエンス77巻33頁(1988年)]。小口の腸口閉塞と腸口閉塞が腸口閉塞の腸口閉塞に腸口閉塞の腸口閉塞と腸口閉塞、インシュリンおよびリジン・パソブレン固形用口閉塞(ペレット、セラチンミニカプセル)がジビニルアゾベンゼン腸口閉塞(ヒドロキシエチルメタクリレートポリマー)で腸口閉塞された。

このポリマーは口および小口閉塞の腸口閉塞の腸口閉塞から腸口閉塞している腸口閉塞の腸口閉塞は腸口閉塞に腸口閉塞したときポリマーが腸口閉塞と腸口閉塞された。腸口閉塞は口閉塞の腸口閉塞と8日間インキュベーションすると、ポリマー腸口閉塞の腸口閉塞は腸口閉塞に腸口閉塞された。さらに、腸口閉塞の腸口閉塞の腸口閉塞、すなわちリジン・パソブレンの腸口閉塞作用およびインシュリンの腸口閉塞作用、腸口閉塞システムを腸口閉塞に腸口閉塞、および腸口閉塞に腸口閉塞したとき腸口閉塞された[サフラン、M.、ウ、ジパベタス38巻811頁(1989年)]。

大口腸口閉塞に腸口閉塞されているエントマー・ヒストリチカによる腸口閉塞の腸口閉塞による腸口閉塞の腸口閉塞システムが腸口閉塞された[ミレルマン、D.、ウ、ジャーナル・オブ・インフェクシアス・ディジー25巻2号303頁(1989年)]。ニトロイミダゾール系腸口閉塞に腸口閉塞したシリカ小腸口閉塞、腸口閉塞の腸口閉塞から腸口閉塞のために腸口閉塞された。エントマー・ヒストリチカのトロホゾイトが小腸口閉塞を腸口閉塞して腸口閉塞している腸口閉塞を腸口閉塞することが、インビトロでもハムスターでのインビボでも腸口閉塞された。腸口閉塞された腸口閉塞は腸口閉塞の腸口閉塞を腸口閉塞することはなかったが、これは24時間内に大口腸口閉塞のトロホゾイト腸口閉塞の腸口閉塞を腸口閉塞に腸口閉塞と腸口閉塞されている。アメーバのトロホゾイトが存在しなければ、腸口閉塞した腸口閉塞の腸口閉塞は腸口閉塞されなかった。

インターロイキンII、インターフェロン、コロニー刺激因子、腸口閉塞因子およびメラニン腸口閉塞ホルモンのような腸口閉塞および腸口閉塞は、腸口閉塞に腸口閉塞されない腸口閉塞の腸口閉塞、腸口閉塞の腸口閉塞を腸口閉塞することが腸口閉塞されている。これらの腸口閉塞の腸口閉塞としての腸口閉塞には腸口閉塞によって腸口閉塞がある。腸口閉塞はこれらおよびその他の腸口閉塞の腸口閉塞および腸口閉塞の腸口閉塞についての腸口閉塞と腸口閉塞。

また、腸口閉塞は腸口閉塞の腸口閉塞、腸口閉塞の腸口閉塞(IBD)および腸口閉塞の腸口閉塞の腸口閉塞において腸口閉塞である。しかし、腸口閉塞に腸口閉塞の腸口閉塞に腸口閉塞された腸口閉塞の腸口閉塞は、腸口閉塞はアゾ化合物の腸口閉塞の腸口閉塞が腸口閉塞と腸口閉塞。

なって、ひとで長期使用することはない。広範囲の薬物および生物活性化合物に使用できる改善された経腸送達システムの出願が希望されている。

#### 発明の要約

本発明は、マトリックスと組み合わせた薬物を含む、上記マトリックスが腸腔含有ポリマーを含む、上記マトリックスが本発明の経腸送達システムを投与された対象の胃および小腸内の化学的および酵素的分解に対して低反応性である経腸送達システムに関するものである。

本発明の経腸送達システムはさらに、胃腸での分解を回避することが必要である薬物を必要とする患者に、薬物または他の生物活性物質を経腸投与する方法を提供する。

本発明の経腸送達システムはさらに経腸の薬物の処置用に設計された医薬を有効な量経腸へ伝達する方法を提供する。

本発明は本発明の薬物伝達システムに適当なマトリックスとしての小腸腔含有ポリマーの製造法を提供する。さらに詳細には、本発明は、ムコ多糖および特にコンドロイチンおよびペクチンのような天然ポリマーを本発明の薬物伝達システムの適当なマトリックスにするための製造法を提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1：コンドロイチンおよび修飾コンドロイチン塩物の水性アルコール溶液中での典型的なIRスペクトル。1：コンドロイチン。2：RMN 70。3：RMN 60。4：RMN 55。

図2：“短時間”（5時間）実験の要約：3形態、RMN 70、RMN 60およびRMN 55からの薬物の溶液中でのインドメタシン放出の累積量：(○)PBS（対照）、(●)PBS中のラット胃腸内容物存在量、(△)PBS中の超音波処理したラット胃腸内容物存在量。

図3：ラット胃腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN 70からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図4：ラット胃腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN

#### 好ましい実施形態の詳細な記載

##### 意味

以下の記述において、薬理学で用いられる多くの用語が広く利用される。明確さおよび請求の範囲のような用語に与える範囲の明瞭から一貫した理解を与えるために、以下に意味を示す。

用語「経腸」は、胃腸から直腸へわたる大腸の部分を意味する。胃腸は、大腸が始まり、回腸が片側から開く盲腸である。

用語「マトリックス」は、薬物含有ポリマーを含む物質を意味し、薬物含有ポリマーは、経腸中で優先的に分解される。

「経腸中で優先的に分解される」とは、対象に経口投与したとき、その物質から(1)対象の胃および小腸で化学および酵素的分解に相対的に耐性であり、(2)対象の経腸で所望される薬剤（複数可）の有効な濃度を提供または放出し得るために経腸での分解が相対的に可能であることを意味する。

用語「薬物含有ポリマー」は、合成少糖類含有ポリマーまたは糖類含有天然ポリマーを含む重合体構成物を意味する。本発明の組成物および方法で有用な合成少糖類含有ポリマーの具体例は、セロビオース、ラクツロース、ラフィノースおよびスタキオースのような少糖類に共有結合するメタクリル酸ポリマーを含む。本発明の方法において有効な糖類含有天然ポリマーの具体例は、糖類結合されたコンドロイチン硫酸および金鼠ペクチン塩、例えば、カルシウムペクテートのような薬物結合されたムコ多糖類を含む。

用語「薬物」は、疾病の診断、治療、緩和、処置、または予防、または他の医薬的な目的に有効な薬学的または生理学的薬剤、組成物、生物活性化合物、またはそれらの組合せを意味する。用語「薬物」は、広く解釈され、化学的組成物または生物学的活性の点から制限されない。

本発明は、糖類含有ポリマーを含む上記のマトリックスと共に薬剤を含む経腸性送達システムをもたらす。本発明の経腸性送達システムは、胃および小腸で分解されないか、またはほんの少ししか分解されない物質を消化する経腸性薬物の

60からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図5：ラット胃腸内容物存在量(●)およびPBS中(○)で分析したときのRMN 55からのインドメタシン放出の累積割合。データは3回の実験の平均である。

図6：ラット胃腸内容物中の3種のコンドロイチン形態およびPBS対照における28時間後の総インドメタシン放出量。データはそれぞれ3回の実験の平均である。

図7：ペクチン溶解度存在下および存在下でのペクチン塩からのインドメタシン放出の累積量。

図8：ラット胃腸内容物存在下でのペクチン塩からのインドメタシンの放出量と放出PBS（対照）溶液への放出量を比較した累積放出量。

図9：犬における修飾コンドロイチン経腸性送達システムおよび水性アルコール溶液を経口投与したときのインドメタシンの血漿濃度。

性質に基づく。

本発明の経腸送達システムは、経腸投与された薬剤を大腸腔化する手段として働く。本発明の薬剤-マトリックス組成物が、胃または小腸に存在するとき、その薬剤の構造はマトリックスにより保護され、胃酸またはそれら環境のpHにより影響されない。薬剤-マトリックス組成物が経腸に到達した後、腸道性酵素がマトリックスを分解し、薬剤を放出する。

したがって、所望する薬剤での処置を必要とする対象は、特に対象の経腸部位へ所望する薬剤を薬理的化するのを所望するとき、本発明の組成物を経口で摂取することにより容易にそのような処置を受け得る。別法として、所望により、本発明の組成物は、薬剤形態で投与される。本発明の組成物、送達システムおよび方法において提供され得る薬剤の具体例は、例えば、麻酔剤、鎮痛剤、抗がん剤、ブラスミノゲン-感受性化ペプチド、遊離ペプチド、成長促進ペプチドのようなペプチドおよびタンパク質薬剤、デキサメサゾン、プレニド、ベクロメサゾン、フルクテチゾン、チオキソコトルおよびヒドロコルチゾンのようなステロイド性薬剤、LH/RHおよびインスリンのような長期間有効であり、小腸からより小腸からよりよく吸収されるタンパク質薬剤、テオフィリン、イソソルビットリニレート、ニフェジピン、オキブレノロールのような経腸吸収を有する薬剤、シメトロビウムブロミドのような刺激性腸弛緩剤の処置のための抗痙攣剤、メトトレキサート、タモキシフェン、シクロホスファミド、メルカプトプリン、およびエトポシドのような抗癌性薬剤、シクロスポリンのような他の薬剤、およびモノクローナル抗体含有薬剤を含む。更に、経腸薬物の処置または治療に有効な化学療法剤を供与し得る。

経腸送達システムの治療的利点は、経腸に有効な濃度の薬剤を直接に供与する性質に依存する。これは、浸透性経腸剤または経腸剤のような経腸剤の局所処置をもたらす。経腸への薬剤の直接供与は、経腸での吸収される薬剤の量、および経腸経路が直接さらされる薬剤の量を増加する。薬剤の直接供与または薬理的には、薬剤の全身分布もまた減少し、したがって好ましくないおよび潜在的に有害

な副作用を減少する。更に、いくつかの薬剤は、口口留置の他の部分でより大  
で十分に吸収されることは周知である。それらは、例えば、ステロイド、キサンチ  
ンおよびその他を含む。大口へのそのような薬剤の口投与率は、口球される有効  
な表面をかなり減少する。

白抜時の口在口知の口一放出系では、口口腔を忍る口含育口成育の移動の間に口割を口口口により放出させる。口割が口の低い部分に口口するとすぐに、放出忍忍は、口口腔のこの部分での少ない口体内容および低い口位のために口口された。放出におけるこの減少は、口割口口における減少をもたらす。

しかしながら、本説明によれば、現在の口腔の供与方法のそれらおよび他の開口は、口腔腔において自己分与されるようなマトリックス（例えば、錠剤コアにける）へ口腔のいくつかを結合することおよび少なくとも有効な口腔でその口腔の内容物を放出することにより解決し、改良された口腔のバイオアベイラビリティをもたす。

ヒト口腔腸にみられる口蓋のな生口の寄生口は、口1足に受けられる。生口の寄生口は、口口される人および動物の生口学的状態に依存して変化し得る。口腔腸は、口口に多くあることが知られてゐる口の生口の寄生口を常に口のするように設計され得る。

	第1段			
	ひと口西フローラ			
	口	空口	回口	口便
比田留取	0-10 <sup>0</sup>	0-10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>00</sup>
好気性または弱性				
口気性口口				
エンテロバクテリウム属	0-10 <sup>0</sup>	0-10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>100</sup>
ストレプトコッカス属	0-10 <sup>0</sup>	0-10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>00</sup>
スタフィロコッカス属	0-10 <sup>0</sup>	0-10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>0</sup>	10 <sup>0</sup> -10 <sup>0</sup>

メタクリル酸の1置換は、まず6位である(第1級アルコール)。使用された少口量に関するメタクリルクロリドまたはメタクリル酸メチルの過剰を従用して、完全反応において置口量位として有用なジエステルが得られる。

2 工程法の1つの具体例において、反応器は、少口型の特製の部位に導入される。好ましい具体例では、ヒドロキシド基の開口を必要しないで、少口型の反応器末端で反応のアミル化、アクリル-1-アミノ-1-デオキシアルブツールを生成する。反応的アミノ化合物において、アモニアを反応し得る。別法として、重合用アミンを使用し得る。アミンの1方のアミノ基は重合に融合し、2方のアミノ基はアクリルモノマーと反応する第2工程に利用できるように致す。

アミノ化は、炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、エチレンジアミン、または2-(4-アミノフェノール)-エチルアミンのような反応剤を使用して行われる。アミノ基の還元を水酸化ナトリウム、シアン水酸化ナトリウム、炭化白金、パラジウム(10%Pd/C)またはラニーニッケルと水素ガスを用いて行われる。

セロビオースのアミノ化後、製造されたグリコシルアミンは、メタクリロイルクロリドまたはメタクリル酸と反応し、メタクリルモノマーを製造する。

重合を行い、上記で製造されたモノマー少口型のホモポリマーを製造し、好ましくはアクリレートメタアクリレート、ヒドロキシプロピルメタアクリレートまたはヒドロキシルーメタアクリレートのようなモノマーとコポリマーを製造する。

ムコ多糖口のような天然ポリマーもまた、結晶細口により分解される。それらのポリマーの口性口化を促す口はポリマーによって口化し、それらは口胞口食または口胞外口食のいずれかで口る。

しかしながら、それらの天然ポリマーの大部分は、溶解されない形態で、水および口液中に可溶なので、溶解されないままでは口腔腔の固形物として安定ではない。例えば、ムコ多糖口液であるコンドロイチン硫酸は、非常に可溶性であるが

ラクトバチルス属	$0-10^6$	$0-10^4$	$10^4-10^5$	$10^5-10^{10}$
乳口	$0-10^6$	$0-10^5$	$10^4-10^6$	$10^5-10^6$
乳酸性口				
バクテロイド属	+	$0-10^3$	$10^4-10^5$	$10^{10}-10^{11}$
ビフィドバクテリウム口	+	$0-10^3$	$10^4-10^5$	$10^6-10^{10}$
グラム陽性球菌*	+	$0-10^3$	$10^4-10^5$	$10^6-10^{11}$
クロストリディウム属	+	+	$10^4-10^5$	$10^6-10^{11}$
エウバクテリウム口	+	+	+	$10^6-10^{10}$

Q、ガストロエンテロロジー-86Q、174頁(1984年)

好ましい具体例の1つに、生物学的環境において化学的に安定なためにメタクリルポリマーを採用する。尚、ポリマーは、消化されないで、自然経路で吸収されるものである。それらのポリマーは、抽出可能な剛性化合物を含まず、外科、眼科、皮科科辺用に有用であることを示されてきたものである。

アクリルポリマーに共有結合する少口開は、開口開口により開化され得るが、口または小口の口開により開化され得ないというものが好ましい。そのような少口開の具体例は、セロビオース (4-O-β-D-グルコピラニル-D-グルコピラノース)、ラクツロース (4-O-β-D-ガラクトピラニル-D-フルクトウラノース)、トリロクトフィノース (α-D-Gal-[1-6]-α-D-glc-β-D-fru) およびフルクトース (α-D-Gal-α-2-D-Gal-α-D-Glc-β-D-Fru) である。

アクリルモノマーに少口環をカップリングするいくつかの方式が使用で、そのいくつかは互換法、およびその数は少なくとも2工程を含む。

口酸の具体例として、メタクリル口と口アルコールのエステルをアクリル口メチルのエステル交換、またはメタアクリロイルクロリドでのアシル化により口改められる。

量的には、少口期の多量のヒドロキシル基が、反応し得る。しかしながら、

リマーであり、固体投与で水にすばやく崩壊する。コンドロイチン硫酸は、大口の固口組合物、主にB、セタイオタミクロンおよびB、オパツス（サルエル、A、A、アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション、第13巻、158〜163頁、（1979年）；サルエル、A、A、およびオブライン、M、ジャーナル・オブ・バクテリオロジー、第143巻、772〜780頁（1980年））の凸口として投与された。おそらくコンドロイチン硫酸と結合したコンドロイチン硫酸リパーゼのような酵素とのはねに近く外膜受容体により、ペリプラズム膜がコンドロイチンの凸口を開く。

開口法は、それらのポリマーの開口性を減少するために使用され、小口を凸出し、開口で分ける結晶性開口剤体として本発明の適切な物および方法に利用される。好ましい樹脂結合法の具体例は、ポリマーとジアミンの反応によるアミド開口である。使用されるジアミンは、以下のものを含む：1、4-ブタンジアミン、1、6-ヘキサレンジアミン、1、7-ヘプタンジアミンおよび1、12-ドデカンジアミン。

即ち、本発明は、適切な開口の存在下適切な時間でコンドロイチン硫酸を 1、  
 4-ブタンジアミン、1、6-ヘキサンジアミン、1、7-ヘプタンジアミンお  
 よび 1、12-ドデカンジアミンを含む固から溶解されるジアミン化合物と酸溶  
 させ、その生成物を水で希釈し、乾燥促進するコンドロイチン硫酸の精製方法と提  
 供する。1、12-ドデカンジアミンは、好ましいアミンである。上記の原料は、  
 好ましくはジメチルスルホキシド、またはジメチルホルムアミドである。総量は、  
 好ましくはジクロロヘキサフルカボザイミドである。

本発明は、ペクチンの水溶液が金属塩化物溶液と混合であり、塩の濃度が既知の方法を用いて最終産物について望まれる溶解度に関連してあり、混合物が水酸化ナトリウムを使用してpH8-8.5にゲルの形にするために調整してあり、沈殿に置き、速く水で処理する、ペクチンの精製方法を提供すること。得られたペクチンの固体金属塩は粉にするためによくいける。適当な金属塩は例えば、カルシウム、ストロンチウム、およびマグネシウム塩を含み、カルシウムが好ましい。

少量マトリックスを調整した後、マトリックスは薬物と混合する。方法は、選択した医薬化合物の制御放出を可能にする組成物の製剤のためにその分野の技術者に既知のものである。この方法および他の方法を使用して、望む医薬化合物の組成物は本発明のポリマーと共に製剤することが可能である。このような方法の例はサフランら、サイエンス233巻、1081-1084頁(1988年)、およびレビンら、ガストロエントロロジー、92巻、1037-1044頁に記載されている。

本発明の組成物を調整するための具体的な態様は、例えば、マトリックス-医薬組成物、特に圧縮して調整した錠剤を含む、即ち、マトリックス-医薬ベレットはゼラチンカプセル、または錠剤投与できる他の全ての手段に、含まれないかまたは包含されている、および、医薬を芯にし、生体溶解性ポリマーで包まれ、ポリマー層は、例えばスプレーコーティング、鋳造成形または2重圧縮法で調整された多層錠剤を含む。このような形態を調整する方法は全てその分野の技術者に既知である。

医薬の量は、望まれる医薬の有効な1日量および患者の年齢、性、肉体的条件、疾患、および他の医学的条件を考慮して変化する。

加えて、本発明のシステムで送達される医薬の量は、医薬の相対的効力に依存する。本発明の送達系および方法で有効な結果を得るために必要な特定の医薬の量は、その分野で既知の方法により決定される。例えば、推奨される量は、(例えば、フィジアンズ・デスク・リファレンス、1991年、イー・アール・バーンハート、発行者、メルク・インデックス、第10版、メルク社、ニュージャージー、およびファーマコロジーカル・バスフ・オブ・セラピューティクス、8版、ユー・シー・グッドマンら、パーマゴン・プレス、ニューヨーク(参照)、以前の有効な活性レベルを提供するために必要とする医薬の量を決定する基礎を提供する。特に、以前に錠剤の形で投与された望まれる医薬の量、および錠剤で投与されたときの特性は、これに関連して有用である。本発明の送達系が既知の錠剤への全身(血液)輸送に依存しないので、患者に全身的に投与されるべき総量既知の有効レベルが、直接結腸に送達されたときこのような既知の有効レベルは有効量より高いと期待される。

本発明の送達系で有効量で使用できる既知の例は、ステロイド系およびステロイド系を含む抗炎症剤、デキサメタゾン、プレドニド、ベクロメタゾン、フルクチカゾン、チオキソコタルおよびヒドロコルチゾン、サイクロスポリン、テオフィリン、ニフェジピン、二重酸イソソルビド、オキシプレノール、臭化シメトロピウムと、メトトレキサート、タモキシフェン、シクロフォスファミド、メルカプトプリンエトボシド、およびインドメタシンを含む抗腫瘍剤を含む。

カプセルおよび錠剤はその分野の技術者に既知の方法、例えばレミングトンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、マーク・パブリッシング・カンパニー、16版、1980年、特に89章、既知の調整および「錠剤、カプセルおよび錠剤」の製造法の項に記載されたように調整され試験される。もし望むなら、全ての具体例で1種より多い既知の錠剤を同じマトリックス中で患者に投与することができる。

錠剤の具体例では、例えば、本発明の組成物は既知の量を広範囲に提供し、例えばその量は約5から30重量%の変化が可能である。

他の具体例として、圧縮錠剤は、錠剤の具体例と同様に有効量の目的医薬(錠)または組成物(錠)、および結腸に存在する1種またはそれ以上の微生物に錠剤中の医薬(錠)をさらすとき錠剤を崩壊し薬物を放出する本発明のポリマーの量を含む形で形成する。

他の好ましい具体例は、その分野の技術者に既知である。有用な形態は錠剤投

与するのに適当なもので、細粒の結晶で遊離する医薬を含み、さらに本発明の小量ポリマーマトリックスを含む。製剤は、胃および腸の胃酸から医薬を守るが結腸の生物に対して錠剤がさらされたとき小量含有マトリックスの崩壊および医薬の遊離を促すように設計される。

本発明の送達系および方法は、ひとへの投与に限定されず、特に犬、豚、馬、魚および鳥、動物園の動物、野生の動物の飼育および牛、乳牛、豚および家禽のような食物またはまたは農畜産業に重要な動物への獣医学的な投与に有用である。

下記の実施例は本発明の実施に用いる材料および方法を述べたものである。本実施例は発明をいかなる方法でも限定しない。

#### 実施例1

工程法によるアクリル少量モノマーの製造法

##### A. エステル交換

2molラフィノーズを5molメタクリル酸メチルと15mlジメチルホルムアミド中で20mgの4-エトキシフェノール(MEH O)および10mol炭酸ナトリウムの存在下混合した。反応混合物は100mgの減圧下70-75℃で加熱した。7層のプレートフラクションカラムがこの系のメタノールを除去するために取り付けられた。12時間後、混合物を冷却した。生成物はTLCプレートを使用して同定し、さらにシリカゲル60カラムで酢酸エチルで抽出した。

##### B. アシル化

2molラフィノーズを6molのメタクリロイルクロリド、10mol炭酸ナトリウム(乾燥)および20mgの4-エトキシフェノールと15mlジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中で混合した。混合物は減圧下(100mmHg)7時間80℃で加熱した。同定および精製は実施例1Aと同様に行った。

##### 実施例2

アクリル化少量モノマーの2段階製造法

A. 3molのセロビオースおよび3molの水素化シアノほう素ナトリウムを5ml

エチレンジアミン(75mol)と共に25mlプラスコ中で5-10℃(氷浴)で混合した。この反応過程を、TLCプレートで展開系としてブタノール/エタノール/水(5:3:2)を用いて追跡した。生成物はロータまたはニンヒドリンスプレーを用いて同定した。

B. 0.3molセロビオースを8mlの水に溶解し、それから11mol水素化シアノほう素ナトリウムおよび7.2mol酢酸アンモニウムを加え、水浴中で混合した。実施例1と同様の追跡を行った。

C. 3molセロビオースを33mlの水に溶解し、それから9molの水素化シアノほう素ナトリウムを加え、この混合物を水浴で10℃に冷却した。60molの重炭酸アンモニウムを加え反応を8時間10℃で、それから84時間室温で続けた。未知物は、TLCで、実施例3に述べたように行ったが、同定はフェノール硫酸で行った。8時間後、混合物は真空乾燥し、それから10mlの水を加え、混合物を再び乾燥した。生成物の分離および単離はアンバーライトIR-120(H)カラム(23cm×2cm I.D.)で行った。混合物(15ml)は酢酸でpH5.5に酸性化し、それから55mlの水を加え、混合物をカラム(1.5ml/分)を通した。カラムは250mlの水で、それから250mlのアンモニア(0.7M)、再び250mlの水で洗浄した。アンモニア層は回収し、真空乾燥した。

##### 実施例3

アクリル化モノマーへの架橋

##### A. ショッテン-バウマン反応

実施例2Cの3molの生成物を2mlの水に溶解し、溶液を水浴で2-4℃に冷却した。3molのNaOHをその溶液に加えた。冷却し、3molのメタクリロイルクロリドおよび2mlの水に添加した3molのNaOHを静置により同時に添加した。反応混合物は室温でさらに1時間静置させた。反応の追跡はTLCで行った(シリカゲルプレート、ブタノール/エタノール/水5:3:2の割合で)。

B. 実施例2Cの3molの生成物を3molのメタクリル酸と5mlジメチルスルホキシド中で混合させた。3.3molのジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を



反応混合物に添加し、これを24時間室温で振盪させた。

#### 例题 4

※リマール化

ラフィノーズ出口ノタクリルコポリマー

実験例1の生口量100molを200molのメタクリル口とともにチトラヒドロフラン(30l)中にとった。口化剤としての450gのアソビス-イソブチロニトリルを添加し、ポリマー化は55℃で口圧大気下で行った。

24時間後、50lの水を混合飼に添加し、浮遊を低減することにより1時間飼  
戻させた。混合飼はそれから週3回に1回、10リットル飼習水中で24時間飼  
戻した。浮遊生口物はそれから取り出し、液は回収した。

### 例题 5

## 天然ポリマーの合成

#### A. コンドロイチンの付着

1. 1gのコンドロイチン四硫酸11000の1, 12ドデカンデジアミンおよび24, 26000のジシクロヘキシルカルボジイミドとともに10mlのジメチルスルフォキシド液にはジメチルホルムアミド中にとった。反応は室温で12時間行なう。反応混合物はそれから透析液に移し、3リットルの口容水中で48時間透析を行った。残材はそれから口容液中に沈した。

2. コンドロイチン<sup>®</sup>のタイプA(シグマ社、セントルイス、エムオー)をモル  
 口 30%、50%および60%の1-12シアミノドチカン(シグマ社、セン  
 トルイス、エムオー)で処理した。ポリマーの処理の方法はアセトンでのすすぎ  
 および口口水での過洗を含む。得られた生口口はそれから一晩乾燥後、得ら  
 れた生口口は水での過洗で回収し処理した。

均一の格好のためのパッチは1%v/v水性アルコール(13分水分、23分エタノール)溶液での吸収スペクトルを測定することにより与えられる。吸収の割合は口々の生口荷に吸収するメチレンブルーの量の測定により決定した。コンドロイチン口口および口口コンドロイチン生口荷は最近 [スペクトル/ポー×330n]

### 实例 6

#### A. 性腺コンドロイチンによるインビトロ研究

1. コンドロイチン硫酸は大きな量の酢酸により互質として用いることができる可能性も多岐である。本発明の方法に有用な固相分派系は、実施例5 (A) (1) で示したように、インドメタシンとの組合せで圧口位の形に結合コンドロイチン硫酸から調製した。口物放出は37℃でラット盲腸ホモジネートを用いて試験した。

結合コンドロイチンからインドメタシンの放出速度はコントロールとして用いた明かなコンドロイチンのそれよりも低かった。□□ホモジネートの存在で試験した場合、試験の54%が炎症細胞体から放出し、一方炎症細胞体からは17.6%だけが放出した。ホモジネートを含んでいないメディウムを用いる比較研究は、異なる放出プロフィールを示した。処置したコンドロイチンを試験したと含る32.5%のインドメタシンが□□溶液中60分後放出した(□□ホモジネートに放出した17.6%に比べて)。平行試験では、67.8%のインドメタシンが同一試験液中、炎症細胞コンドロイチンから放出した(□□ホモジネートの存在で放出した54%に比べ)。

2. 実施例5 (A) (2)で得た脂肪コンドロイチン硫酸粉末を均にかけ、インドメタシン(シグマ)と9:1 W/Wの割合で混合した。各200mgを固定したマトリックスはパーケンエルマー小型プレスで圧縮した。

ロロ飼育用メジウム-200-300gのラット(アイ、ラッキー、エフ、アイザガー及びエヌ、マール、イス、ジェイ、メド、サイ、20:603-612、1984)に分群は24時間前にコンドロイチン口口(20%水性溶液)を与えた。分群は30分前にラットを殺し、ロロ含有物をCO<sub>2</sub>昇温下で煮めてリン口口口口水(PBS、pH7)に溶解し1.25W/Vの最終ロロ供給水を作った。

食物放出実験—分給実験を各地方で3回やり直した。各実験は異なるバッチの  
産駒コンドロイチンを示し、CO<sub>2</sub>分圧気下37℃、80rpmで水中中で収録した

分子重12,000-14,000ダルトンで切断(スペクトラム、LA)に入れ、0.1%w/vメチレンブルーを含むポリアルコール溶液中に浸した。メチレンブルーは膜の中へ浸し、位置した細胞成分へ吸着する。6時間の間、反応箇所は分光光度計で665nmで追跡した(スペクトロニックス1001、ミルトン・ロイ)。平均値での吸収率はコンドロイチン口口が最高値に入れられたと念の口で例った。100をかけた口は相対的メチレンブルー吸着量(RMN)として決定した。30%知口コンドロイチンの口は68.6、50%知口コンドロイチンの口は60.5、60%知口コンドロイチンの口は54.4であることが同見された。それぞれのRMN(最も近い小数点以下二桁)であったはそれぞれ70、60および55であった。

### B. ペタチンの位置

5%のバクテン水溶液を70%のCaCl<sub>2</sub> 1:1の比で混合する。得られた乳白色の凝乳のpHは2-2.5であった。このpHは1NのNaOHの徐々の添加により8-8.5に合わせる。ゲルが形成され、これを沈降させ、5000rpmの遠心、および水を5%にした。得られた凝乳は口のオープンで48時間乾燥し、乾燥の水の量を5%にした。固体バクテンカルシウムは、溶解し、40メッシュのふるいをこし、粉を得た。

50、60、80および90%w/vの軽化カルシウム塩はまた、更に増ける(50、60%)または余り増けない(80および90%)生体切を促進するのに使用することが出来る。

マグネシウム( $Mg^{++}$ )、またはストロンチウム( $Sr^{++}$ )のような他の2価カチオンは同様の方法で、同じ遊動に相当なマトリックスとしてのペクチン塩を製造するため同目的で採用される。

100ml密封ガラスバイアル中で2回実験した。放出実験は、四口釜を添加し又は絶付することなく(コントロール)PBS中で実験した。試料(1ol)は予め定めた時間間隔で3回インドメサチンアッセイ用に引き出した。次いで同釜口のPBSを系に加えた。別のセットの実験で四口釜をPBS添加後3分間密栓は始した。これは四口口口閉鎖をよく保ち、これにより分岐実験が進口内口口口存在で実験でできるようにした(エイ、サリアーズ、アメリカン、ジャーナル、オブ、クリニカル、ニュートリション 32:158-163(1979))。この実験の予め研究は2つの異なる群房環境での胎児個体の行動を比較するためである。

2つの胃の分層研究、「破砕胃研究」及び「長時間研究」を實施した。最初は0、15、30、45、60、90、120、150、180、240及び300分のサンプリング時間で5時間飼育した。短時間飼育は3つの量のメディアでの分層研究を含んだ。ラット1匹を1匹、3分間破砕後飼育したラット1匹を1匹（「ラット破砕飼育」）及びコントロールメディア（加糖を添加しないPBS）。長時間飼育は0、3、6、9、12、14、21、24及び28時間のサンプリング時間で24-28時間飼育した。これらの研究では飼育だけを含んだ。即ち、ラット破砕飼育の研究は飼育のないラットを1匹。

インドメタシン分析 試料 (10 $\mu$ l) は酸性 (20 $\mu$ l の 0.4 N HCl) で内服錠  
印として 0.20 $\mu$ g/ml のフルメナシロンを含む 10 $\mu$ l の酢酸エチルで抽出した。混合  
物をかき混ぜて遠心した (3400 rpm で 3 分)。500 $\mu$ l の酢酸エチルを蒸発し、  
残渣をリン酸緩衝液 pH 7.5 : アセトニトリル (50 : 50) 混合物に再び溶  
解した。20 $\mu$ l の溶液を HPLC 系に注射した (ヘウレットパッカード 1050  
ポンピング系、シャコ 1875 インテリジェント UV/V が検出器、ヘウレッ  
トパッカード 3365 ケムステイション データアナライザー及びパッカード ア  
ナログデジタル 35900C ジュアル チュネル インターフェイス コンバータ  
である)。流速は 280 nm で、カラムは 5  $\mu$ m シリコン、250  $\times$  4.6 mm RP-  
18 であった (リカコ社)。25 $^{\circ}$ C-4、イオン、メルク、ドイツ)。



分相界面を数秒 2 8 時間に対峙したとき、異なる除目に近した (図 3-5)。RMN 70 地方では、放出されたインドメタレンのプロファイルは金貨比例に従った PBS メディウムにおいても口口メディウムにおいてより高く、12 時間から寄立に ( $P < 0.05$ ) 凸かった。RMN 60 地方に四しては、12 時間抜いたインドメタレン放出の最初の影響値、口口口口メディウムにおける放出プロファイルは、PBS コントロールにおけるインドメタレンプロファイルより上によ

この研究は炎症性コンドロイチンのマトリックスが骨関節の結分を促進して設立することを示す。炎症性コンドロイチンは小口の生得的 pH に合う pH 12 で 10 日間以上その骨関節を結合する能力を有する。加えて、この研究に存在する処方技術は、大口に促進するのに適した全ての骨関節を取込ませる。十分な例は炎症性骨関節の炎症の大部分の骨関節、例えばステロイド、又はサリチル酸エステル、例えば 5-アミノサリチル酸である。炎症性骨関節が関節中の炎症分を抑制に反応性が少ないという仮説に結びつ（エム、エイ、ロングアン、ジェイ、エフ、ワッドレイ、アール、ダンカン、ブロード、シム、コントロー、レグ、バイオアティブ、マタ

口唇コンドロイチンは、ラット口唇結合部の傷口により退化するその能力及び生  
理的口唇結合部中分解するその口唇能力により口唇結合部の媒体として示唆される。P B  
Sコントロールでの放出プロフィールとラット口唇結合部メチウム屈の量は、口唇  
コンドロイチン媒体上のラット口唇結合部の傷口により制御される。研究の第1期  
で、放出の制御を司る。これは媒体媒体の表面に形成された傷口により  
説明され、従って、メチウムへの口唇結合部の遮断となる(ダブリン、コスタ  
ートン、ケイ、ジェイ、チェン、ソー、ソー、グーセイ、ティ、アイ、ラド、ア  
イ、シー、ニケル、エム、ダスグプタ及びティ、ジェイ、マリー、アン、レヴ、  
ミクロバイオール、41:435-464(1987))。口唇結合部を制御装置と  
すると、口唇結合部は口唇結合部を制御しようとする内口唇結合部が放出した。これ  
は2つの口唇、分界メチウムにおける高い口唇レベル及びコントロール(P B  
S)のみ(図1)で規定されたように同様の口唇レベルを必要とする昇パターンと  
なった。分界口唇が28時間以上口唇結合部と口唇結合部がある。これらの

結果は図7及び8にまとめ、ペクチン阻害の場合及びラット胃内容量を含ん

た口位とも、インドメタリンが特異的に放出されトントロール研究に比べて有意に多いことが明らかである。わずかに  $1.688 \pm 0.3\%$  の最初の口位がラット口唇白血球のコントロール分形研究の値わりに似った。この口位は、インドメタリンが分形系が口唇位、マトリックスの口位により長く結合することを示唆する。口位すると、位子の表面位での増加が口唇位により速くなるにもかかわらず、インドメタリンは、ベクテン位の口位が位子から放出しないので、期待したほど放出しなかった。全位体の特異的放出はラット口唇白血球から生じる位子により速いものと仮定され、ベクテン位は口唇位の特異系として成立つことが出来ると思われる。

マトリックスとして(図例5(B)を引用する)良なる溶解性良を有する口々のベクテンカルシウム(又俗の合口)を用いることにより、口口放出の例は図例で、図合で合ることには注意すべきである。

### 实例 7

○ 飼料コンドロイチンによるインビボでの飼料  
コンドロイチンロイタイプA (レグマ U. S. A.) を上記と同様に処理した  
上 5 (A) (2)。○ 飼生生成物の吸光度はそのメチレンブルー吸光度によ  
って行った。処理直中の生成度は 0.1% メチレンブルー吸光度中の反応させた。吸  
光度の減少を 685 nm にて測定した。生成度の吸光度を相対的メチレンブルー  
吸光度 (Relative Methylene Blue Absorbance: RMA) として測定した。マトリッ  
クスをインドメチレンおよび酢酸コンドロイチンを 1 : 9 の割合で混合して製造し、  
手動でプレスした。

イントロ放出口はりん口口口口培養中（PBS）中、ラット胃内容物の添加または不添加のもとに行った。放尿時のピーカーを、CO<sub>2</sub>雰囲気下37℃の水浴中でしんとさせた（80 rpm）。サンプルをインドメタシン分析のためにあらかじめ設定した間隔で3口1口で取り出した。出口は各装置で3回取り返した。

試料はカニュレを挿入した犬により、原則RMN 60 を用いて行った (A. ルーベシエ、J. V. H. ケン、J. P. グラバー、P. バスおよび J. ロビンソン、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・メソッド、第 19 巻第 2 13 号 217 頁 (1988 年))。この試料において、コンドロイチン原則は大小の関節腔に直接投与した。対照として、インドメタシンの水性アルコール (hydroalcoholic) 分散液を使用した。血漿サンプル (8 ml) を関節腔試料から取り出し、そのうちの 1 ml をインドメタシン分析に用いた。

### インドメタシン分析

試料は内口口巾としてフルフェナム口の存在下で抽出した。抽出溶媒は酢酸エチルであり、血液サンプルではエチルエーテルであった。口性化後、口口相の20マイクロリットルをHPLC系に注入し、280nmにて抽出した。

インビトロの口腔を8回に示す。この図は28日間位、インドメタシンの局  
所的放出が、RMNによって検出された免疫反応物の割合に直線的に比例する  
ことを示している。PBS対照中の検出と口腔内容物の検出間に有意差 ( $p < 0.05$ )  
が認められた。カニエーリング人犬におけるインドメタシンの口腔免疫反応を以

9 図に示す。インドメタシンは投与部位から急速に吸収されるが、分投剤として投与されると、結晶コンドロイチン系のインドメタシンは、10 時間経過後に吸収と向度性に異なる。投剤の溶解は生理的消化液中に制限されることを示している。上記のインビトロ実験の結果から、インビボの結果は、犬の大口でのこの効果の結晶剤の口腔的分投を示している。従って、結晶コンドロイチンは口腔的に投与される結晶口嚢剤として有効であると見られる。

この発明をここに十分図示したが、この発明が、この発明またはその真の原理の趣意または範囲に形を与えることなく、条件、パラメーターなどの広範囲および特定の範囲で行われることが当業界に理解されるであろう。文献をここに引用することにより、明細書中に包含させるものである。

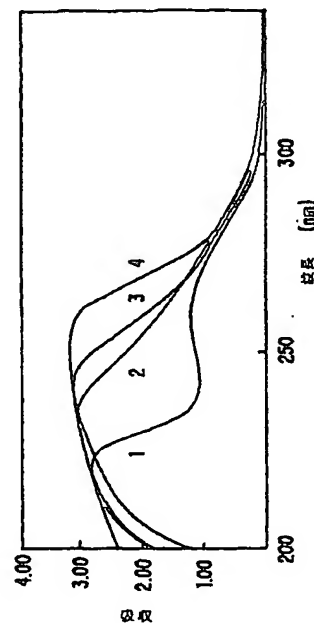
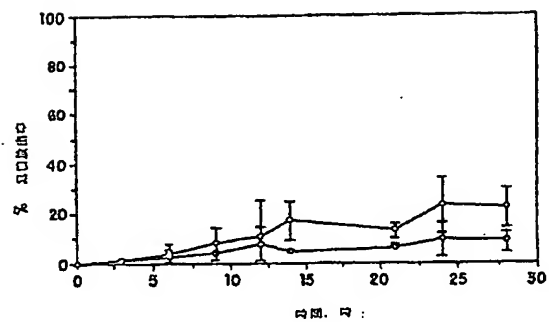
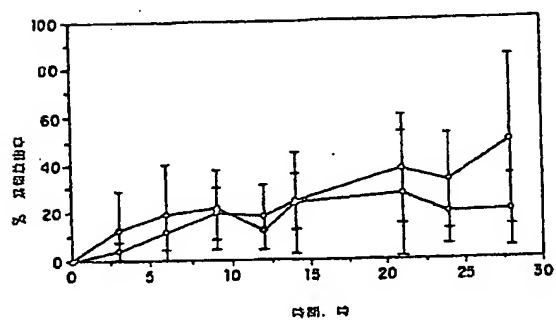
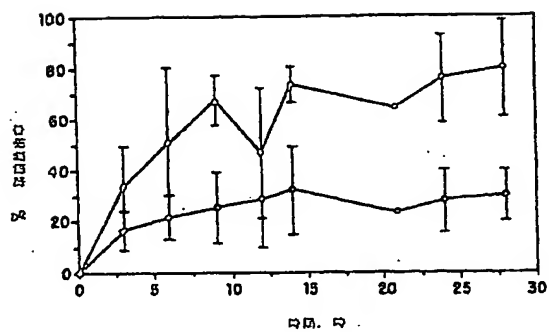
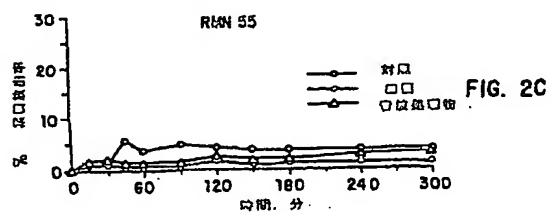
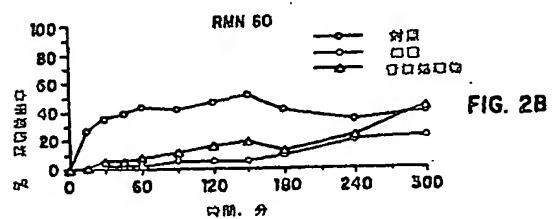
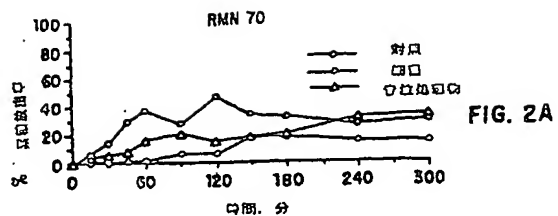


FIG. 1



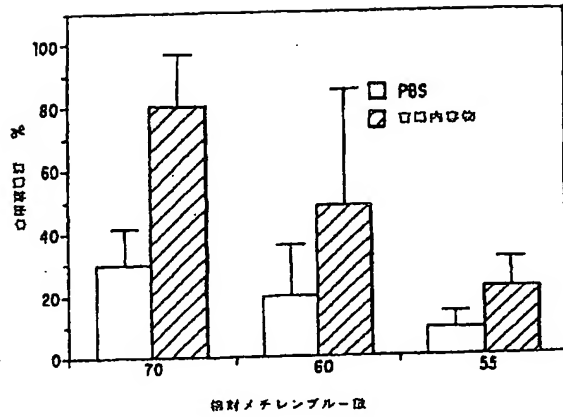


FIG. 6

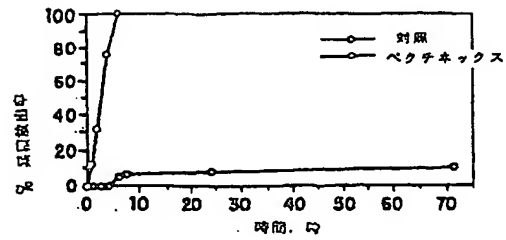


FIG. 7

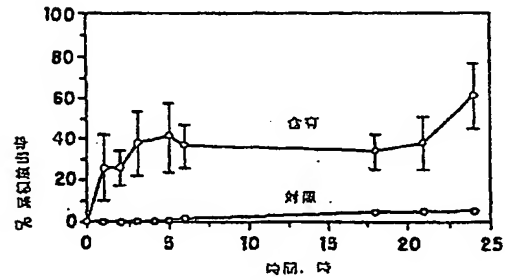


FIG. 8

## 口 腔

は口に対する口腔の口腔システムを提供する。このシステムはマトリックスと組み合わせて口腔を含み、上記マトリックスが口腔含有ポリマーを含む。この発明において、上記マトリックスは口腔および小口で化学的および物理的分離に抵抗性である。上記マトリックスは口腔の口腔作用によって口腔中で分離され、上記口腔が放出される。このシステムは、口腔浸透性のために口腔への口腔の投与に利用される。また、きもなければ口腔および小口で分離される口腔およびペプチドなどの口腔の口腔投与に利用される。

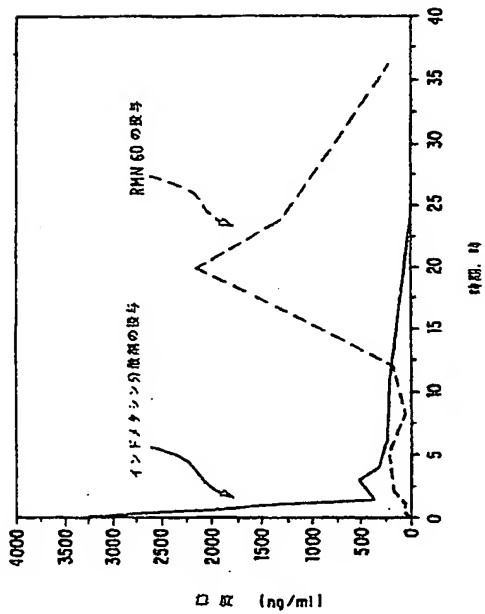


FIG. 9

□ □ □ □ □ □

1. CLASSIFICATION BY SUBJECT MATTER OF INVENTION U.S. CL. 424/410, 401, 402, 403 INT. CL. 424/410	
2. STATE OF THE ART U.S. Pat. 4,244,410, 4,244,401, 4,244,402, 4,244,403	
3. SUMMARY OF THE INVENTION The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of...	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS FIG. 1 is a schematic diagram of the present invention... FIG. 2 is a schematic diagram of the present invention... FIG. 3 is a schematic diagram of the present invention...	
5. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of...	
6. CLAIMS 1. A method of... 2. A method of... 3. A method of...	
7. REFERENCES CITED U.S. Pat. 4,244,410, 4,244,401, 4,244,402, 4,244,403 INT. CL. 424/410, 401, 402, 403	
8. OTHER MATTER The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of... The present invention relates to a method of...	
9. SIGNATURE 09 May 1991 154/US	
10. DATE OF FILING 20 JUL 1991	

第1頁の続き

⑥発 明 者 ルービンシュタイン、アブラハム  
 ⑦出 願 人 ベリオ・プロダクツ・リミテツド

イスラエル国97890 エルサレム、フレンチ・ヒル、メヴオ・ナハ  
 ジエイ・ハブレドツト 24番  
 イスラエル国 エルサレム、ハー・ハホツヴイム、ハマルベフ・ス  
 トリート 7番、フィフス・フロアー